

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

396

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

POUJADE Guy, Maximilien, Pierre.

Né le 7 juillet 1902, à Bordeaux (Gironde).

APERÇU

SUR LE TRAITEMENT ACTUEL
DES MÉNINGITES OTOGÈNES
PAR LES SULFAMIDES

Président M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29. rue Deparcieux, 29
1941

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **POUJADE.**

Prénoms: **Guy, Maximilien, Pierre.**

- 3 DEC. 1941

Date de la soutenance:

Numéro d'ordre:

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

POUJADE (Guy, Maximilien, Pierre)

Aperçu sur le Traitement actuel des Méningites otogènes par les Sulfamides.

Paris, Imp. R. FOULON (1941), in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1941, N°)

POUJADE (Guy, Maximilien, Pierre)

Aperçu sur le Traitement actuel des Méningites otogènes par les Sulfamides.

Paris, Imp. R. FOULON (1941), in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1941, N°)

POUJADE (Guy, Maximilien, Pierre)

Aperçu sur le Traitement actuel des Méningites otogènes par les Sulfamides.

Paris, Imp. R. FOULON (1941), in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1941, N°)

POUJADE (Guy, Maximilien, Pierre)

Aperçu sur le Traitement actuel des Méningites otogènes par les Sulfamides.

Paris, Imp. R. FOULON (1941), in-8°, 60 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1941, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1941

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

POUJADE Guy, Maximilien, Pierre.

Né le 7 Juillet 1902, à Bordeaux (Gironde).

APERCU

SUR LE TRAITEMENT ACTUEL

DES MÉNINGITES OTOGÈNES

PAR LES SULFAMIDES

Président M. TANON, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, rue Deparcieux, 29
1941



LE DOYEN... BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI
Bactériologie	Robert DEBRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN
Pathologie médicale	PASTEUR-VALLERY- RADOT.
Pathologie chirurgicale	MONDOR.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale et comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	LOEPER.
	RATHERY.
	LEREBoullet.
	NOBECOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	LAIGNEL-LAVASTINE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNEO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique chirurgicale	LENORMANT.
	VELTER.
Clinique ophtalmologique	CHEVASSU.
Clinique urologique	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	MOCQUOT.
Clinique gynécologique	OMBREDANNE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	HARVIER.
Clinique thérapeutique médicale	LEMAITRE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	Pierre Duval.
Clinique thérapeutique chirurgicale	M. VILLARET.
Clinique propédeutique	TROISIER.
Clinique de la Tuberculose	MATHIEU.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ..	Clovis VINCENT.
Clinique de cardiologie	N...
Clinique de neuro-chirurgie	HAZARD.
Assistance Médico-sociale	MULON.
	OLIVIER.
	SANNIE.
	VERNE.
	LAUBRY.
Professeurs sans chaire	

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		MM.	
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	GIROUD	Histologie.
BARIETY	Pathologie médicale.	HAGUENAU	Pathologie médicale.
BERNARD (Etienne).	Pathologie médicale.	HALPHEN	Oto - rhino - laryngologie.
BESANÇON (Justin).	Hydrologie.	JOANNON	Hygiène.
BONNET	Bactériologie.	LACOMME	Obstétrique.
BOULANGER	Chimie.	LANTUEJOUL ..	Obstétrique.
BOULIN	Pathologie médicale.	LAVIER	Parasitologie.
BROUET	Pathologie médicale.	LELONG	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
CACHERA	Pathologie médicale.	LENEGRE	Pathologie médicale.
CORDIER	Anatomie.	Mlle J. LEVY	Pharmacologie.
COSTE	Pathologie médicale.	MARCHAL	Pathologie médicale.
COUVELAIRE (Roger).	Urologie.	MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.
DELARUE	Anatomie pathologique.	MOLLARET	Pathologie médicale.
DELAY	Pathologie médicale.	MOUQUIN	Pathologie médicale.
DEGREZ (H.)	Physique.	PATEL	Pathologie chirurgicale.
DESOILLE	Médecine légale.	PETIT - DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.
DIGONNET	Obstétrique.	RENARD	chirurgicale.
DOGNON	Physique.	RICHET	Ophtalmologie.
FEVRE	Pathologie chirurgicale.	SENEQUE	Physiologie
FUNCK - BRENTANO.	Pathologie chirurgicale.		Pathologie chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	SICARD	Pathologie chirurgicale.
GARCIN	Pathologie médicale.	SOULIE	Pathologie médicale.
Mlle GAUTHIER-VILLARS,	Anatomie pathologique.	SUREAU	Obstétrique.
DE GENNES	Pathologie médicale.	TURPIN	Pathologie médicale.
		WILMOTH	Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		MM.	
ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.	HUGUENIN	Anatomie pathologique.
BUSQUET	Pharmacologie.	LE LORIER	Obstétrique.
CHAILLEY-BERT.	Physiologie.	NEVEU-LEMAIRE.	Parasitologie.
GUENIOT	Obstétrique.	PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
HEITZ-BOYER ..	Pathologie chirurgicale.	VAUDESCAL	Obstétrique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ALAJOUANINE ..
BRULE
CATHALA
CHABROL
CHEVALLIER ...
DONZELOT
DUVOIR
GASTINEL
LAROCHE (G.) ..
LIAN
MOREAU
SEZARY

Clinique
médicale

MM.

BASSET
BROCO
CADENAT
FEY
GATELLIER
de GAUDART
d'ALLAINES ..
LEVEUF
MOULONGUET ..
MOURE
QUENU

Clinique
chirurgicale

MM.

EGALLE
METZGER
PORTES
VIGNES

Clinique
obstétricale.

V. — CHARGES DE COURS

CHAILLEY-BERT ,agrége Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
RUPPE Stomatologie.
WEIL-HALLE Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA BONNE MAMAN

A MA MERE

A MON ONCLE

LE DOCTEUR ROBERT

Médecin Principal de la Marine

(In Memoriam)

A MA COMPAGNE

*Qui m'a permis d'arriver au
but en m'aidant de toutes ses
forces et de toute sa tendresse.
Qu'elle reçoive ici ce faible hom-
mage de ma reconnaissance et
de mon amour.*

A MON FRERE

*Dont la vaillance et le cœur
généreux ont toujours été pour
moi un exemple.*

A MES ONCLES, A MES TANTES

A MES AMIS

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris
Conseiller technique sanitaire au Ministère de la Santé Publique
Inspecteur général des Services techniques d'Hygiène
à la Préfecture de Police
Vice-Président du Comité Consultatif d'Hygiène

*Qui nous a fait le très grand
honneur d'accepter la présidence
de notre jury de thèse.*

AU DOCTEUR MOULONGUET

O. R. L. des Hôpitaux

Qui a toujours été très patient et très bienveillant pour moi.

AU DOCTEUR GRENET

Médecin de l'Hôpital Bretonneau

Pour le remercier de son enseignement et de sa sollicitude.

AU DOCTEUR ECALLE

Accoucheur des Hôpitaux

Envers qui j'ai contracté une dette de reconnaissance.

AU DOCTEUR GEMAIN

APERÇU SUR LE TRAITEMENT ACTUEL DES MÉNINGITES OTOGÈNES PAR LES SULFAMIDES

INTRODUCTION

Ayant eu l'occasion d'observer et de suivre un cas de *méningite d'origine otique*, traité par les sulfamides, il nous a semblé intéressant d'en faire le sujet de notre thèse.

Cette observation nous a été donnée par notre Maître, le Docteur MOULONGUET, oto-rhino-laryngologiste de l'Hôpital Boucicaut, qui a opéré la malade dans son service; nous lui exprimons ici, notre profonde reconnaissance.

Primitivement, nous envisagions de faire une étude détaillée, un exposé de l'état actuel du traitement par les sulfamides, qui a fait faire des progrès remarquables dans la thérapeutique des infections depuis la découverte de DOMAGK, en 1935. Mais les conditions actuelles de la vie nous ont forcés à restreindre notre temps et à limiter l'étendue de notre travail. D'autre part, les publications se sont tellement multipliées au

cours de ces dernières années, avec des études détaillées envisageant le point de vue chimique, expérimental et clinique, tant au point de vue général que de l'infection en cause, que ne pouvant englober un travail aussi vaste, nous avons été obligés à fixer notre attention sur un côté plus précis de ce vaste sujet, auquel nous avons tenu à collaborer. Ainsi dans le seul domaine de l'oto-rhino-laryngologie, une bibliographie des plus copieuses, indique déjà l'ampleur de ces recherches. De même, en ce qui concerne la question des méningites otogènes, le nombre de cas traités par la chimiothérapie dépasse à l'heure actuelle plusieurs centaines de cas, alors que le début de cette thérapeutique remonte à peine à cinq ans.

Toutefois, en parcourant ces observations, nous avons été frappés du fait qu'un certain nombre des résultats ne sont pas absolument démonstratifs, bien des cas ayant été soumis à des traitements *associés*, et où la sulfamidothérapie n'avait été employée que d'une manière épisodique, au début, au cours ou à la fin de l'évolution de la méningite. D'autre part, si dans l'ensemble la sulfamidothérapie démontre des succès éclatants dans une infection où la mortalité s'élevait à plus de 90 %, néanmoins certains échecs relatés auraient pu être évités. En effet, d'une part, les recherches chimiques et expérimentales ont indiqué que les premiers sulfamides étaient moins efficaces que ceux

utilisés actuellement, que certains incidents ou accidents auraient pu être écartés, en tenant compte des progrès réalisés actuellement sur les incompatibilités, les analyses du sang et notamment le dosage. La voie d'introduction, la posologie méritent d'être précisées, certains insuccès pouvant être expliqués, soit par suite de la timidité du médecin traitant n'osant employer des doses élevées, seules efficaces dans ces cas, par crainte d'accidents, soit par une interruption prématurée de la médication sulfamidée, avant qu'elle ait pu donner son plein effet.

Tous ces faits, nous ont engagés, dans le modeste travail que nous avons entrepris, à insister particulièrement sur la *posologie* des sulfamides dans les méningites otogènes, à savoir le choix du sulfamide employé, le mode d'introduction le plus utile, la dose, la durée d'emploi, les incidents à éviter.

Notre thèse comprendra ainsi, avec le compte rendu de notre observation, un bref aperçu sur l'historique des sulfamides, en particulier dans les méningites otiques, un chapitre relatant les incidents et accidents dus aux divers sulfamides employés, les indications suivant la forme clinique de la méningite, la posologie.

Nous rapporterons quelques-unes des observations les plus récentes que nous avons pu recueillir au cours de ces deux dernières années. Dans un travail très com-

plet de BUZOIANU, sur le « Traitement des méningites otiques », cet auteur résume la plupart des travaux antérieurs, avec une bibliographie abondante. Nous y empruntons une partie de notre documentation, en la complétant de quelques publications et bibliographies qui ont échappé à l'attention de cet auteur.

De ce court aperçu, nous tirerons des conclusions qui nous semblent les plus justifiées à apprécier correctement ce procédé thérapeutique.

HISTORIQUE

On doit distinguer dans l'historique des sulfamides deux étapes: une *chimique* et *expérimentale*, suivie peu après de l'étape des *applications cliniques*.

Tous les auteurs s'accordent à faire remonter les premiers essais au travail expérimental de DOMAGK, effectué en 1935, avec le Prontosil, sur les septicémies à streptocoques des souris ; -ce travail avait été lui-même précédé des recherches chimiques de HORLEIN, MIETZSCH et KLARER, en 1932. Peu après DOMAGK, la même année, GLEY et GINARD établissent un autre corps voisin du Prontosil, le Rubiazol.

Ces deux premiers produits étaient des *colorants* amino-azoïques sulfamidés. Peu après, TREFOUEL, NITTI et BOVET (1935) démontrent que l'activité microbicide de ces composés est due à un noyau spécial, le para-amino-phényl-sulfamidé. C'est un corps sulfamidé *blanc*, incolore, avec une action microbicide beaucoup plus puissante que le précédant, exerçant son activité aussi bien in vitro qu'in vivo. C'est le corps qui, actuellement, est le plus employé. D'autre part, les tra-

vaux de LEVADITI et de VAISMAN (1935) indiquent que ces sulfamides ont sur les divers microbes un rôle *anticapsulogénitique* et un rôle *antitoxique*. On constate leur action sur les microbes les plus divers : le streptocoque, le méningocoque, le *b. melitensis*, le gonocoque, le pneumocoque, le colibacille.

Cliniquement, les premiers essais furent pratiqués avec les corps azoïques colorés. Les résultats obtenus furent des plus brillants, mais ne peuvent toutefois se comparer avec ceux des sulfamidés non azoïques, les *sulfamides blancs*. Parmi ces derniers, les plus connus et les plus utilisés, on peut citer entre autres le 1162F, le Prontosil blanc et un corps du même groupe, la sulfamido-pyridine (693) ou Dagénan, un des plus récents.

Si, parmi les infections traitées, on considère en particulier les infections à méningocoques, les *méningites*, on relève dès le début des applications des sulfamides, des guérisons totales d'un grand nombre de *méningites cérébro-spinales*. Ces sulfamides étaient employés seuls (MARQUEZY) ou en association avec le sérum antiméningococcique (WEILL-HALLE, COCHEME et Mlle LAUTMANN, 1928).

Avec les *méningites à streptocoques*, antérieurement à la venue des sulfamides, TRASCHELER constate une guérison sur 28 cas ; en employant ces produits, cet auteur obtient 4 guérisons sur 7 cas. Dans le rapport

de MOULONGUET en 1935, on signale que sur 482 cas recueillis on ne relevait que 8 guérisons; au cours de la période s'étendant entre 1900 et 1936, il n'y avait que 85 guérisons de publiées, alors qu'en 1838, CAWTHORNE, sur une période de 8 mois trouve mentionnées 40 guérisons par les sulfamides.

Des résultats analogues sont relevés avec les méningites à *pneumocoques* et notamment par TIXIER, REID, BOLZINGER, MORHANGE, LAUNAY (1940) et d'autres.

En ce qui concerne les *méningites otiques*, le premier cas publié de guérison est celui traité par CAUSSE, LOISEAU et GISSELBRECHT, cas de méningite purulente otogène à streptocoques hémolytiques, traité exclusivement par un colorant azoïque (1938). Par contre, le premier cas traité par les sulfamides « blancs », en France, est celui de PINARD et MADURO (1938). Depuis les publications se multiplient tant en France qu'à l'Etranger; DEVENOIX, dans sa thèse (1938), peut déjà rapporter 57 cas de guérison; 8 observations personnelles sont publiées par LEVY (1938), 8 autres par APPELBAUM (1939), 2 cas par ESCAT (1939), un cas par CANUYT (1939) et d'autres.

Des résultats aussi brillants sont notés de même pour les *méningites otiques* à *pneumocoques*. Alors que jusqu'en 1935, dans toute la littérature mondiale, ALLMAN ne relève que 5 cas de guérison, la mortalité

d'après les statistiques étant considérée pratiquement de 100 %, NEAL et APPELBAUM (1938), sur 14 cas ont eu 5 guérisons, dont 3 uniquement par les sulfamides sans association de sérum.

En même temps que ces résultats éclatants, on discute sur le *dosage* des sulfamides. MARTIN insiste sur les examens concomitants du liquide c. r., qui permettent de diminuer ou d'augmenter la dose employée. On discute de la nécessité ou non de l'opération auriculaire elle-même. (OMBREDANNE, HALPHEN, SALOMON). D'autres insistent sur la *voie d'introduction* du sulfamide (MARTIN, PANTHIER, NOUAILLE et HAMOND), de la *toxicité* (DISCOMBRE, HALPERN et MAYER, MARTIN et DELAUNAY), de la résorption et de l'élimination (GORDINSKI), de la durée de son emploi (MAY, BUZOIANU). Enfin, certains soulèvent la question de l'association ou non d'un sérum spécifique avec le sulfamide (MARSAT).

En France, de nombreuses communications à la Société Médicale des Hôpitaux, à la Société d'Oto-Rhino-Laryngologie, au cours de ces deux dernières années, confirment les brillants résultats de la sulfamidothérapie; de nombreuses thèses sont inspirées par ce sujet, parmi lesquelles nous pouvons relever celles de DUMAS (1939), de LEVY (1939), de MARGUET (1939), de SAX (1939), de TETREAU (1940), de LAMBERT (1940), de GUIHARD (1940), de DAVID (1940) soute-

nues à Paris. Il faut faire une place spéciale à la thèse de DAVERNOIX (1938), qui rapporte en plus des cas de guérison recueillis dans la littérature, trois observations personnelles de méningites à streptocoques et une à pneumocoques, analysées en détail et appuyées d'une étude générale du traitement des méningites otiques. Enfin, parmi les travaux importants récents il ne faut pas omettre l'étude magistrale de BUZOIANU (1940).

De ce bref aperçu historique, forcément incomplet, on peut déduire que la sulfamidothérapie, quoique de date récente, s'est imposée dans la lutte anti-infectieuse en général et dans les méningites cérébro-spinales et otogènes en particulier.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE SUR LE LIQUIDE CEPHALO-RACHIDIEN ET SUR LES MENINGES

L'origine du liquide céphalo-rachidien est toujours discutée. Avec l'accroissement des indications médicamenteuses par la voie intra-rachidienne, cette question a repris une grande importance. Comme le fait remarquer BUZOIANU, on se demande toujours quel est « le parcours suivi par le médicament stérilisant pour parvenir à l'intérieur du Liquide Céphalo-Rachidien, quand ce médicament est introduit par voie vasculaire ou parentérale. »

Rappelons que les hypothèses qui ont été émises sur l'origine du Liquide Céphalo-Rachidien sont au nombre de trois :

1° *ORIGINE PLEXUELLE.* — Le Liquide Céphalo-Rachidien serait sécrété par les choroïdes à l'intérieur des ventricules (DANDY, BLACFAN et ZAND) ; BIZE a, d'autre part, établi le caractère sécrétoire de l'épithélium cellulaire plexuel.

2° *ORIGINE EXTRA-PLEXUELLE.* — Toute la

surface de la pie-mère, par tous les vaisseaux capillaires qui aboutissent au niveau de l'espace sous-arachnoïdien ainsi que par les cellules des plexus choroïdes, produirait le Liquide Céphalo-Rachidien (RISER et SOREL).

3° *ORIGINE MIXTE*. — Tout le complexe anatomique du plexus et des vaisseaux de la pie-mère y contribuerait.

En ce qui concerne la circulation du Liquide Céphalo-Rachidien celle-ci se ferait en allant « du système ventriculaire à la grande citerne cérébello-médullaire et de là aux lacs de la base, au sac spinal ». Cette circulation est très lente et continue.

La résorption du Liquide C. R. se fait surtout par les vaisseaux veineux, en particulier les sinus craniens.

A mentionner que la pression normale du Liquide C. R. varie suivant que le sujet est en position couchée (15 à l'appareil de Claude) ou en position verticale (25 à 40).

Plusieurs faits sont intéressants à relever au sujet de la physiologie des méninges, en particulier leur perméabilité, qui varie de dehors en dedans. BUZOIANU mentionne que l'urée, le glucose, l'urotropine, les médicaments sulfamidés peuvent passer de la circulation sanguine dans les espaces méningés. Il est à noter que la perméabilité des méninges varie d'une substance à l'autre.

Les méninges sont aussi perméables de l'intérieur vers l'extérieur; une substance étrangère injectée dans le Liquide C. R. peut être retrouvée dans l'urine (BUZOIANU). Cependant, en ce qui concerne les vaccins, CAMUS a démontré que les méninges sont imperméables à leur action; on n'a jamais pu mettre en évidence la propriété anti-virulente du Liquide C. R. alors que le sérum sanguin acquiert, au contraire, des propriétés agglutinantes.

La perméabilité méningée ne serait au fond qu'un problème de perméabilité vasculaire; l'endothélium vasculaire assurerait la sélection et l'absorption des différentes substances organiques, cette perméabilité est diffuse.

Diverses tentatives ont été faites pour augmenter cette perméabilité méningée, notamment dans le cas d'imperméabilité des méninges pour un médicament quelconque, mais cela, en général, sans succès.

D'après BUZOIANU, par l'intermédiaire des ponctions, on procéderait ainsi avec la chimiothérapie sulfamidique: « lorsque l'insuffisante perméabilité des méninges empêche d'obtenir dans le liquide, la concentration optima de ce médicament, nécessaire dans le cas des infections méningitiques ».

La perméabilité des méninges influence également la pression du liquide C. R.; celle-ci est dans un cer-

tain équilibre avec le système circulatoire sanguin (équilibre hémato-méningé).

C'est pourquoi, écrit BUZOIANU, on a cherché à influencer la pression du liquide C. R. en agissant sur le système circulatoire hématique. De nombreuses recherches ont été effectuées sur ce sujet par divers auteurs.

Dans le traitement des méningites otogènes, les médicaments bactéricides n'atteignent pas toujours dans le liquide C. R. la concentration microbicide optima. Pour BUZOIANU, si les symptômes cliniques méningitiques ne cèdent pas immédiatement sous l'influence de la médication sulfamidique actuelle administrée par la voie buccale, c'est l'indice que les membranes méningées présentent, pour le médicament, une perméabilité défectueuse. Cet auteur conseille de prévenir cette éventualité en administrant en même temps le médicament par la voie rachidienne et par les autres voies. On obtiendrait ainsi la concentration efficace nécessaire (4 mmgr. pour 100 cm³) à l'action bactéricide du médicament.

Ce n'est pas là notre façon de voir et nous exposons plus loin notre point de vue différent.

INCIDENTS ET ACCIDENTS DE LA SULFAMIDOTHERAPIE

En dehors des succès remarquables de la sulfamidothérapie, on a également enregistré des échecs, des incidents et des accidents dus à des phénomènes d'intolérance ou d'intoxication.

Ces manifestations ont été remarquées et étudiées par la plupart des auteurs; RAVINA (1938), MARTIN et DELAUNAY (1938) entre autres en ont fait une importante mise au point. Aussi, ici, nous ne ferons qu'énumérer brièvement ces accidents survenant au cours du traitement des infections par des sulfamides et en nous attachant surtout à ceux qui sont plus aptes à survenir avec les méningites.

Il faut reconnaître, qu'au fur et à mesure de notre plus grande expérience des sulfamides, les accidents deviennent de plus en plus rares. La cause de ceux-ci résidait surtout dans l'administration massive et désordonnée des sulfamides, dans notre ignorance de leur incompatibilité.

En précisant les indications, la posologie, en appre-

nant à connaître l'incompatibilité des sulfamides, par des contrôles réguliers de laboratoire, dans la plupart des cas on arrive à *prévenir* ou à *traiter* avec succès les accidents qu'ils peuvent provoquer.

Disons tout de suite que les corps sulfamides azoïques du début de cette thérapeutique étaient très peu toxiques, bien moins que les dérivés des sulfamides blancs mais aussi bien moins efficaces. Les troubles qui étaient alors le plus souvent mentionnés étaient des troubles digestifs. Actuellement, depuis 1937, ce sont les dérivés sulfamides blancs qui sont presque exclusivement employés, et c'est d'eux qu'il s'agit dans les publications de ces quatre dernières années.

Tous les auteurs ont relaté les accidents *légers* dus à de faibles effets toxiques, tels que l'asthénie, les céphalées, les vertiges, l'anorexie et une cyanose légère, qui sont à classer parmi les *incidents précoces*.

Comme accidents de *gravité moyenne*, mentionnons avec BOZOIANU, les *cyanoses* intenses dues à la *mét-hémoglobinémie* et surtout à la *sulfhémoglobinémie*. On note en outre une diarrhée, la fièvre, l'ictère, les lésions cutanées, les névrites ou les troubles sensitifs des extrémités.

Enfin, les *accidents graves*, dont la plupart sont à classer parmi les *tardifs*, survenant après les précédents, sont en général dû à l'absorption de doses trop fortes ou trop longtemps prolongées. Ils se caractéri-

sent par une fièvre élevée, des phénomènes d'anémie, de la leucopénie, pouvant arriver jusqu'à l'agranulocytose, dont on a décrit plusieurs cas mortels. DAVID dans sa thèse (1940) mentionne des accidents neurologiques graves, dans deux cas de méningite purulente à la suite de l'introduction par la voie rachidienne du 693 à une concentration trop forte.

Etant donné, comme nous le verrons plus loin, qu'avec les méningites il faut employer des doses immédiatement élevées, seules efficaces, et forcément plus ou moins toxiques, l'intérêt est de connaître quels sont les moyens de *prévenir* ou de *guérir* ces accidents *sans interrompre ou compromettre le traitement*. Car en tenant compte que la méningite otique présente un caractère de très grande gravité, le danger de la toxicité du produit curatif, tout en étant à considérer, est moindre que celui de la maladie; c'est un risque qu'il faut savoir accepter. Une interruption prématurée du traitement sulfamide, d'une méningite, signifierait d'une manière à peu près certaine, la condamnation du malade.

Il s'ensuit que dans les méningites, ou des doses massives de sulfamides doivent être employées, l'apparition des accidents toxiques est des plus probables.

COMMENT LES PREVENIR OU LES COMBATTRE ?

Comme moyens d'*action préventive*, pour éviter des accidents d'*intolérance*, on peut conseiller en même temps que l'absorption des sulfamides du *bicarbonate de soude*; celui-ci de plus préviendra ou neutralisera une *acidose*.

On évitera les incompatibilités en proscrivant les sulfates, les dérivés du goudron, de même les analgésiques, tels que le pyramidon, l'antipyrine, l'aspirine.

Comme la plupart des auteurs l'ont observé, les accidents graves des sulfamides, surtout à des doses élevées, portent sur le *sang*. Aussi, il est de la plus grande nécessité de pratiquer des examens de sang répétés chez des malades recevant des doses élevées de sulfamides. Chez ces malades, l'anémie est plus souvent observée que la leucopénie.

Les *moyens d'action curative* s'adressent aux accidents d'intolérance ou d'intoxication déjà constitués.

Si les examens de sang indiquent des aspects hématologiques d'anémie hémolytique, un abaissement du taux de l'hémoglobine, une leucopénie, les *transfusions de sang* répétées de 200 à 300 cm³ constitueront le *traitement efficace*. Elles permettront, en outre, la continuation du traitement sulfamide, indispensable.

On considère que la transfusion du sang est nécessaire quand il y a abaissement du nombre des hématies à 2.500.000 et que le pourcentage des leucocytes tombe au-dessous de 50 %.

Les *extraits hépatiques* sont à utiliser, après interruption de la sulfamidothérapie, comme régénérateurs des hématies.

En présence de *sulphémoglobinémie*, injections intra-veineuses de *sérum chlorure*, ou *glucose-hypertonique*.

La *méthémoglobinémie* sera améliorée par l'*oxygène*. Quand ces deux accidents deviennent menaçants, ils peuvent être également combattus par la transfusion.

Dans tous ces accidents, BUZIANU conseille de ne jamais interrompre brusquement la médication sulfamide mais *progressivement*, une récurrence éventuelle pouvant être fatale.

En résumé: avec une médication sulfamide, à doses massives, les examens répétés du sang sont indispensables. En cas de modifications sanguines évidentes, un traitement: la transfusion du sang.

TRAITEMENT

Avec MOULONGUET on peut distinguer dans le traitement des méningites otiques :

1°) le traitement *étiologique* ou *indirect*, à savoir la suppression du foyer otogène ;

2°) le traitement *direct* de la méningite elle-même, qui consiste à *drainer les espaces sous-arachnoïdiens* et à *détruire les germes microbiens* ou leurs *toxines*, c. a. d. un traitement *anti-microbien*.

I. — TRAITEMENT ETIOLOGIQUE

Etant donné les remarquables résultats obtenus par la sulfamidothérapie, des auteurs se sont demandés s'il y avait nécessité de pratiquer l'opération focale auriculaire. Certains d'entre eux se sont montrés résolument *abstentionnistes*. Un certain nombre de guérisons sans intervention semblent leur avoir donné raison. Ainsi dans les cas de MARTIN et DELAUNAY (1937), de CLAYTON et LUCAS (1937), de DYER ANDERSON (1937), de NEAL et APPELBAUN (1938), d'OMBREDANNE (1938)

la guérison survint par les seuls sulfamides sans aucune opération. Mais malgré ces cas heureux, actuellement, pour la plupart des auteurs, il n'y a pas de doute: l'opération est une nécessité, elle supprime le foyer local, qu'il s'agisse de méningite septique précoce ou de méningite tardive, cause continuelle de réinfection méningée. Ceci se trouve démontré par le cas de HALPHEN et SALOMON, qui n'a guéri que par l'association des deux procédés. En face de lésions ostéitiques, la chimiothérapie actuelle se montre peu efficace, il ne faut pas négliger l'acte opératoire. Si dans l'avenir la chimiothérapie démontre qu'à elle seule, elle se trouve capable de guérir sûrement les otomastoïdites et leurs complications, alors seulement le traitement chirurgical pourra être abandonné. Comme le fait remarquer à juste titre DEVERNOIX, avant la période de la sulfamidothérapie, on pouvait s'abstenir « le pronostic presque fatal de ces cas montrait que la guérison ne semblait vraiment pas dépendre de l'acte ou de l'abstention chirurgicale. »

Une fois décidée, l'intervention doit être *précoce*. Elle consistera en principe dans l'ouverture large des cavités auriculaires, quelle que soit la date de l'otite, quel que soit le degré de réaction de la mastoïde. Il faut se laisser guider par les lésions (MOULONGUET).

Ainsi, en cas d'*otite aiguë*, on pratiquera la *para-*

centèse la première semaine, puis, s'il y a lieu, d'une *mastoïdectomie* large après la deuxième semaine.

Avec une *otite chronique suppurée*, on s'adressera à l'évidement *péto-mastoïdien*.

Pour une *labyrinthite*, on exécutera une *ouverture systématique du labyrinthe*.

En résumé, à titre *préventif*, en cas d'otite moyenne aiguë, avec ou sans réaction mastoïdienne, la guérison se fait plus rapidement par association de la sulfamidothérapie et du traitement local, que par l'abstention, et on évite d'autre part l'extension endocranienne.

II. — TRAITEMENT DIRECT

Le *drainage des espaces sous-arachnoïdien* (continu, actuellement peu utilisé, ou discontinu) ne peut à lui seul constituer la thérapeutique exclusive de ces méningites; il devra être associé à la sulfamidothérapie.

Le traitement anti-microbien, comprend d'après notre Maître le Docteur MOULONGUET: les traitements immuno et vaccino-thérapeutiques, le drainage forcé, le lavage des espaces sous-arachnoïdiens, la *chimiothérapie*. C'est ce dernier seul qui nous intéresse ici.

CHIMIOTHERAPIE PAR LES SULFAMIDES

Nous avons rappelé dans le chapitre de l'histoire que la sulfamidothérapie constituait, à l'heure actuelle, la chimiothérapie la plus active des méningites. Avant elle, parmi de nombreux produits, on peut citer l'urotropine qui fut tentée par la voie intra-veineuse, sans grand succès.

Quelles sont les conditions optima à une sulfamidothérapie correctement conduite ? Ces conditions doivent obéir à certaines directives, basées sur nos connaissances physiologiques et cliniques des sulfamides. Rappelons quelques-unes de leurs propriétés qui sont utiles à connaître dans l'application du traitement.

Expérimentalement, il avait été déjà démontré chez le lapin, que, quel que soit le mode d'introduction de la sulfamide, celle-ci se retrouve dans le liquide C. R. à la même concentration. C'est un fait démontré aussi dès 1937 par TIFFENEAU et MAYER avec le composé 1162 F. Il en est de même pour le sang (FULLER et MARSCHAL). Il s'ensuit que la *voie buccale* peut être aussi bien utilisée que les autres voies d'introduction. Pour être efficace la concentration dans le liquide céphalo-rachidien doit être au minimum de 4 mmg. pour 100 cm³ (MARTIN) ; elle devrait s'élever à 10-15 mmg. dans les affections sévères (LONG, BLISS et FEISTONE), 16-18 mmg pour MARTIN. Les sulfamides passent dans

le liquide céphalo-rachidien, 2 à 4 heures après leur absorption *per os* (EMERSON et CUTTING), atteignant leur maximum au troisième jour.

Dans le *sang*, cette concentration des sulfamides pour être efficace doit atteindre de 15 à 16 mmg. pour 100 cm³. Une concentration supérieure prédisposerait à des accidents d'intoxication.

La plus grande partie des sulfamides s'élimine par les *urines*; aussi une diurèse abondante prévient les accidents graves. L'organisme se débarrasse de la sulfamide en deux à trois jours, après cessation de son emploi.

On a remarqué d'autre part, que l'activité de la sulfamide, se trouve d'autant plus grande vis-à-vis du streptocoque, que celui-ci est plus virulent.

Dans certains cas, des auteurs ont constaté que, malgré le maintien d'un dosage élevé de la médication, ils obtenaient une diminution de la virulence de ce germe mais n'arrivaient pas à son anéantissement total, fait qu'on explique par une chimio-résistance spéciale du streptocoque au médicament.

Les sulfamides ne produisent pas d'état d'immunité aux infections ultérieures. Ils se montrent d'autant plus actifs qu'ils sont administrés en doses suffisantes au *début* de l'infection. Leur administration doit être *prolongée*, pour éviter une récurrence de l'infection (BUZIOANU).

Expérimentalement et cliniquement on a constaté qu'en général l'efficacité des sulfamides était plus grande vis-à-vis du streptocoque hémolytique que vis-à-vis du streptocoque viridans; elle est moindre vis-à-vis du pneumocoque.

VOIES D'ADMINISTRATION

Diverses voies ont été utilisées: *voie buccale*, *voie sous-cutanée*, *voie intra-musculaire*, *voie rectale*, *voie rachidienne*, *voie sub-occipitale*, *voie ventriculaire*.

Voie buccale. — C'est la plus employée, ayant l'avantage d'être la plus simple. Quand la perméabilité des méninges est normale, sa concentration dans le liquide C. R. augmente proportionnellement aux doses ingérées.

On peut excepter la voie buccale en cas de vomissements ou de nausées, d'intolérance digestive; dans ce dernier cas on peut associer le bicarbonate de soude, comme on le fait par principe en Amérique.

Tous les malades de DEVERNOIX, au nombre de 4 furent traités par la voie buccale sans aucun inconvénient, de même que dix autres cas qu'il rapporte des publications françaises. Tous les autres malades cités, ont été traités par la voie buccale associée à d'autres voies d'introduction.

La *voie rectale* est moins favorable, étant donné

que l'absorption par la muqueuse rectale est moins active. En général, on la prescrit, dans les cas d'intolérance gastrique. Cependant GORDINSKI (1938), d'après ses expériences avec le 1162 F, considère que l'administration par cette voie permet de réaliser une concentration sanguine plus stable et d'espacer les prises. D'autre part, cette voie semble retarder notablement l'élimination du 1162 F.

La *voie sous-cutanée* et la *voie intra-musculaire* peuvent être employées lorsque les vomissements empêchent l'absorption régulière des sulfamides par la voie buccale.

Elle a été utilisée surtout dans un grand nombre de cas avec les dérivés azoïques; le 693 soluble a été employé par DUREL (1939), HALPERN et d'autres. La teneur maxima du sang en 693 surviendrait moitié plus vite que par la voie buccale.

Ainsi MOULONGUET et LEMOINE ont soigné une malade de 41 ans avec une méningite à pneumocoques pendant dix jours avec, au total, 23 gr. 50 de 693 per os et 4 gr. 50 par la voie intra-musculaire.

La *voie rachidienne*. — Cette voie pour certains auteurs serait inutile étant donné que la sulfamide passe aussi vite dans le liquide C. R. par les autres voies.

D'après BUZOIANU et d'autres, deux circonstances commanderaient cette voie d'introduction :

a) lorsque l'on veut obtenir une action immédiate ;

b) lorsque les méninges ont une perméabilité défectueuse.

Dans la première de ces éventualités, il s'agirait de cas de méningite septique tardive. On utiliserait cette voie de concert avec la voie buccale, de manière à frapper « vite et fort ». L'action de la sulfamide aurait alors l'avantage de se faire sur place et d'agir plus vite par diffusion.

Dans la deuxième éventualité (b) c'est-à-dire quand les méninges ont une perméabilité défectueuse, on aurait également un avantage d'introduire le médicament simultanément par la voie rachidienne et par la voie buccale.

Mais les partisans de la voie rachidienne, reconnaissent eux-mêmes certains inconvénients : parfois difficultés techniques ; des cloisonnements qui rendent la voie intra-rachidienne le moins efficace des procédés ; son action éphémère, étant donné son impuissance à maintenir la concentration du médicament dans les méninges.

Si certains succès ont été attribués à la voie rachidienne en cas de perméabilité défectueuse des ménin-

ges, notre Maître, le Docteur MOULONGUET les attribue à une interprétation qui ne correspond pas à la réalité.

Déjà, dans son rapport de 1935, il avait décrit les expériences qui avaient été effectuées avec des colorants par DAVIES.

Ce dernier, en injectant du bleu de méthylène à travers le conduit auditif interne dans les canaux interpédonculaires, constatait que ce liquide ne diffusait pas. Par aspiration à la seringue il put le retirer par la même voie, alors que par ponction lombaire il ne retirait pas de colorant.

D'autre part, en ayant recours à l'introduction des sulfamides par la voie rachidienne, on aurait une fausse sécurité. On supposerait en effet, que le fait de porter directement les sulfamides au contact des méninges permettrait une diffusion totale à l'ensemble des méninges, ce qui n'est pas le cas. La sulfamide injectée peut rester in loco, soit diffuser très faiblement, soit exceptionnellement se répartir dans l'ensemble du liquide C. R.

De plus, il resterait encore à prouver l'inocuité absolue des sulfamides introduites par la voie rachidienne. Car, si certains considèrent que la para-amino-phénylsulfamide n'offrirait aucun danger par la voie intrarachidienne, il n'en est pas de même de certains déri-

vés, comme la sulfamido-pyridine, le 693 ou le Dagénan, avec lesquels on a relaté des accidents neurologiques très graves. Dans une thèse récente, DAVID rapporte deux cas d'accidents paralytiques très graves consécutifs à l'introduction du 693 par la voie intra-rachidienne au cours de méningite otique.

Ceux qui prétendent qu'en voulant agir « vite et fort » la voie rachidienne est préférable, sont dans l'erreur. L'expérimentation comme la clinique ont prouvé que la vitesse de diffusion est aussi rapide par les autres voies d'introduction, sans en avoir les inconvénients.

Ce que nous venons d'écrire au sujet de la voie rachidienne, s'applique également par la voie *sub-occipitale*. Celle-ci se trouve indiquée pour certains dans les cas d'une méningite à perméabilité défectueuse lorsque « des blocages partiels intra-rachidiens sont à redouter » (BUZOIANU). Il en est de même pour la voie ventriculaire (trepano-ponction ventriculaire temporaire ou occipitale), qui serait indiquée quand on craint un blocage ventriculaire.

D'après diverses expériences: quand on n'obtient pas la concentration minima de 4 mmg, dans le liquide C. R., avec des doses de sulfamide jugées maxima pour l'individu traité, il y aurait peut-être intérêt à adopter une nouvelle technique. Celle-ci consiste à

injecter 1 cm³ de *rouge congo*, colorant qui a la propriété d'augmenter la concentration de la sulfamide dans le liquide C.R., sans que l'on ait pour cela à augmenter les doses de la sulfamide.

Nous concluerons donc avec notre Maître le Docteur MOULONGUET, que les voies rachidiennes, sub-occipitale et ventriculaire sont à proscrire des voies d'introduction des sulfamides dans les méningites otogènes, comme étant inutiles et parfois même dangereuses. La seule voie de base reste la voie buccale, seule ou associée (sous-cutanée ou intra-musculaire).

POSOLOGIE

La posologie est parfois difficile à fixer étant donné que les doses minima varient avec la perméabilité méningée. Un fait est certain, tous les auteurs sont actuellement d'accord de donner les doses massives dès le début, les doses faibles se montrant peu efficaces et ne permettant pas ultérieurement d'augmenter leur effet en augmentant les doses. Le médicament doit être prescrit jusqu'à sa limite de toxicité, tout au moins dans les deux ou trois premiers jours. « Un dosage insuffisant est capable non seulement de nous faire perdre un temps précieux dans l'action de bactériolyse que nous avons entreprise, mais encore de nous valoir la décevante surprise de provoquer chez le microbe une chimiorésistance sulfamidée » (BUZOIANU). C'est au cours des deux ou trois premiers jours d'ailleurs qu'on observe le plus souvent les résultats microbicides de la sulfamidothérapie.

Tout en reconnaissant qu'on peut obtenir des résultats parfois favorables même avec des doses faibles, néanmoins certains cas démontrent avec évidence que

le résultat est inconstant avec de pareilles doses. C'est ainsi que MAY et MEZZICONACA regrettent de n'avoir pas employé des doses assez fortes du moins au début, dans un cas de méningite avec septicémie à streptocoques et qui aurait pu évoluer plus favorablement avec des doses massives.

Avec DEVERNOIX, on peut distinguer un traitement d'*attaque* dont les règles sont *constantes*, un traitement d'*entretien* dont les règles sont *variables*, se basant d'une part sur l'état général du malade et l'examen du liquide C. R. d'autre part; enfin un traitement de *surveillance*.

Le traitement d'attaque doit être *systématique*, appliqué *précocement* et pratiqué *intensément*.

Les doses calculées comme étant inoffensives sont de 1 gr. par 9 kilos de poids du corps, pour ceux dépassant 45 kilos; pour ceux qui sont en-dessous de ce poids, et âgés de plus de 12 ans, la dose quotidienne serait de 4 grammes.

La dose *maxima*, pour un poids de 45 kilos semble devoir être fixée entre 7 et 9 grammes. Pour les enfants, la dose inoffensive semble être fixée à 0,15 cgr. par kilogramme. Chez les nourrissons, la dose non toxique oscille entre un quart et un demi gramme. Chez les adultes dépassant 50 kilos, les meilleurs résultats sont obtenus entre 9 et 12 grammes. Pour BUZOIANU, cette forte dose doit être administrée en une

seule fois; de même CAWTHORNE donne une dose totale de 24 heures en une fois dès le début du traitement d'attaque; pour d'autres, cette première dose ne doit pas dépasser 5 grammes sans danger.

En raison de l'élimination rapide du médicament, qui atteint sa concentration maxima dans les humeurs trois heures après l'ingestion, il y a intérêt à laisser l'organisme dans un état continu d'imprégnation, à donner le médicament fractionné toutes les 3 heures. Certains fractionnent la dose totale en quatre doses données à six heures d'intervalle.

Avec le composé 693, WHITBY conseille d'administrer 5 grammes chez l'adulte au cours des douze premières heures et ensuite un gramme à intervalles réguliers de 4 heures et demi, moitié moins chez les enfants, réduction de trois-quarts chez les nourrissons.

En général, la première prise est la moitié de la dose totale des 24 heures. En cas de mauvaise tolérance, d'après TIFFENEAU la première prise sera le tiers ou le quart de la dose totale. On pourra d'autre part donner du bicarbonate de soude comme adjuvant.

Par la voie *sous-cutanée* et *intra-musculaire*, on se servira de 15 à 20 cm³ d'une solution à 0,8 %.

Suivant le poids du sujet, la dose sera pour un malade de:

18 kilos: 100 cm³ par 24 heures.

18 à 36 kilos: 200 cm³ par 24 heures.

36 à 54 kilos: 300 cm³ par 24 heures.

Au-dessus de 54 kilos: 400 cm³ par 24 heures.

Par la voie *rectale*, les doses doivent être plus fortes, étant donné, que la résorption se fait plus difficilement. Suppositoires dosés à 0,50 centigrammes.

Pour ceux qui utilisent la voie *rachidienne*, les doses employées sont des solutions à des concentrations de 0,8 %. Injections quotidiennes, en une ou deux séances, à des doses variant entre 10 cm³ et 40 cm³ et même davantage au delà de 80 cm³.

A ce traitement d'attaque certains ont associé la *sérothérapie*. Mais des auteurs tels que CAUSSADE, NEUMANN, THOMAS, KYRIACOPOULOS se sont aperçus que le sérum est nocif en cas de méningite à streptocoques ou à pneumocoques; il entrave l'action des sulfamides. D'autre part, il se produit au dixième jour souvent une réaction sérique, prenant l'allure d'une méningite sérique.

Au cours du *traitement d'entretien*, on se basera sur l'examen clinique du malade et sur les résultats fournis par l'examen physique, cytologique et bactériologique du liquide céphalo-rachidien.

En outre, pour prévenir tout accident, au cours du traitement, on veillera à effectuer régulièrement des *numérations sanguines*, de manière à pré-

venir l'anémie grave, et la traiter aussitôt par une transfusion, de manière à ne pas interrompre le traitement. De même on pourra examiner le *spectre* sanguin de tous les malades *cyanosés*, de manière à déceler la méthémoglominémie ou la sulfhémoglobinémie et les traiter en conséquence. On examinera tous les jours les urines, tant pour l'oligurie que pour les albumines qu'elles pourraient contenir. On doit se rappeler que la concentration sanguine ne doit pas dépasser 16 à 20 mgr. ‰, tandis que dans le liquide C. R. on doit observer une concentration d'au moins 4 mgr. ‰ pour obtenir une action efficace.

La durée du traitement varie selon les cas de 15 jours à 6 semaines.

Le traitement ne devra être arrêté que lorsque le liquide C. R. sera redevenu normal. Souvent il peut persister une légère réaction cellulaire (20 à 30 éléments), longue à disparaître. Ceci, suivant HALPHEN, MARTIN et MIGNOTTI n'empêche pas l'arrêt du traitement.

Ce qu'il faut éviter, c'est une interruption prématurée du traitement. Voici ce qu'écrit BUZOIANU à ce sujet:

« Des doses importantes doivent encore être administrées quatre ou cinq jours après la chute de la fièvre et après que l'examen du liquide C. R. a démon-

tré qu'il est stérile et que les éléments figurés en ont disparu. Même au bout de cet intervalle de temps, le traitement ne doit pas être suspendu brusquement mais diminué progressivement. »

Des *récidives* ont été observées après guérison des malades (HUBERT). MARTIN et DELAUNAY ont observé une rechute d'une méningite à streptocoques sept mois après guérison. Ceci nécessite en général une *surveillance* des malades pendant un an. Aussi, des auteurs conseillent de prescrire aux *convalescents* de petites doses de sulfamides tous les deux ou trois mois (1 à 3 grammes par jour pendant une semaine).

PRONOSTIC

Nous avons déjà dit, au cours de ce travail, que la venue des sulfamides a complètement transformé le pronostic des méningites otiques, qui avait d'une mortalité de 97 à 98 %, un pourcentage minime de guérison! Entre 1936 et mars 1938, DEVERNOIX recueillant 56 guérisons de méningites otiques à streptocoques. Les méningites à pneumocoques otiques, qui sont plus graves, et qui semblent réagir mieux au composé sulfo-pyridine, alors qu'elles présentaient une mortalité de près de 100 %, tombent à une mortalité de 21 %, pourcentage qui est appelé à baisser encore. (NEAL et APPELBAUM.)

Nous pouvons conclure de cet aperçu, qu'associée à une technique opératoire largement conduite, excluant le foyer infectieux, la sulfamidothérapie constitue, à l'heure actuelle, le traitement le plus actif.

OBSERVATION INEDITE
DE PIE-MERITE OTOGENE

*(Due à l'obligeance du Docteur MOULONGUET, oto-
rhino-laryngologiste de l'Hôpital Boucicaut.)*

V. L..., femme de 39 ans, entre dans le service le 27 décembre 1940, pour otalgie droite aiguë. Etat fébrile. Vertiges. Vomissements.

Antécédents. — Otorrhée chronique droite, fétide. Début à l'âge de cinq ans. Rien d'autre à signaler. Adipose généralisée; pèse plus de 100 kilos! Elle aurait eu une crise vertigineuse de courte durée il y a un an.

Début — état actuel. — Quinze jours avant son entrée dans le service, l'otorrhée a cessé, une hémicranie droite est survenue, très intense empêchant le sommeil. Un état fébrile s'est installé, la température à 39°, 39°5. Les deux premiers jours a légèrement oscillé entre 38° et 39°. Des vertiges lors des déplacements de la tête, s'accompagnant de vomissements

(du nystagmus spontané caractérise cet état selon son médecin).

Le 24 décembre 1940. — Son médecin signale:

Douleurs profondes de l'oreille droite;

Vomissements bilieux;

Vertiges du type rotatoire;

Paralysie faciale survenue depuis trois jours.

Écoulement séreux non fétide.

Température le soir: 37°6.

A son entrée : Vertiges, vomissements. T. 37°8, quelques secousses nystagmiques spontanées vers la gauche. Paralysie faciale droite.

Examen de l'oreille: aucun écoulement. Toutes les parties basse et moyenne du tympan sont conservées et paraissent bomber. Au niveau de l'attique un polype bouche hermétiquement la perforation. Comme la malade est vue pour la première fois dans la soirée, on remet l'intervention et on pratique la paracentèse. Il s'écoule quelques gouttes de pus.

Le 27 décembre 1940. — La température est tombée à 37°2. Léger écoulement de l'oreille. Les vertiges et l'état nauséux persistent.

L'examen neurologique est négatif.

Quelques secousses nystagmiques spontanées vers la gauche, vite épuisées.

Pas de déviation de l'index.

Audimètre: l'audition paraît partiellement conservée. Voix chuchotée perçue à 30 centimètres. Rinne == négatif. Weber latéralisé à droite. L'épreuve de Barany n'a pas été pratiquée.

Intervention: Evidement petro-mastoïdien. (BRETTON-CHAMPEAU). Mastoïde éburnée. Sinus procidant sur 5 mm. Méninge procidante d'aspect normal découverte au niveau du toit de l'antre sur 8 mm. Antre petit. Méninge découverte au niveau du toit de la caisse sur 5 mm. Aspect normal. Aucune lésion ostéitique ou cholestéatomateuse importante. Pansements.

Traitement médical le jour de l'intervention : 5 grammes de Dagéнан, les autres jours 3 grammes par jour.

Du 28 décembre 1940 au 8 janvier 1941: état subfébrile entre 37°5 et 38°3. Encore quelques vertiges lors du déplacement de la tête et quelques vomissements. Ils tendent à devenir plus rares et moins intenses. Cependant la malade se plaint toujours de céphalée diffuse. Aucun signe pulmonaire. Aucun signe méningé. Aucun signe neurologique. Pas de nystagmus spontané. Aucun trouble de l'indication.

Le 9 janvier 1941. — Le Dagéнан est supprimé.

Le 10 janvier 1941. — La température monte à 40°. Céphalée intense. Rachialgie. Aucun signe méningé, pas de Kernig, pas de raideur de la nuque.

Une P. L. est cependant pratiquée: le liquide est hypertendu, louche (eau de riz).

Examen de laboratoire: Albumine, 0 gr. 43. Cytologie: nombreux polynucléaires peu altérés. Bactériologie: pneumocoque.

Hémoculture: elle est pratiquée.

Examen du fond de l'œil: négatif, pas de stase pupillaire.

Thérapeutique : 4 grammes de Dagénan dans la nuit.

Le 11 janvier 1941. — Examen : labyrinthe droit mort. Aucun nystagmus à l'irritation à l'eau froide. Surdité totale en assourdisant à gauche. Rachialgie. Kernig. Pas de trouble de l'indication.

Intervention (M. MOULONGUET-BRETTON).

En arrière: découverte du sinus.

Recherche des méninges au niveau de la zone rétro-labyrinthique dans les trainées entre sinuso-facial, au niveau de la zone postérieure du rocher : zone d'ostéite. Ablation d'un fragment d'os mère mouillé. La procidence du sinus empêche d'inciser la méninge à ce niveau.

En avant. — Au niveau de la caisse: trépanation du labyrinthe. Effraction entre la fenêtre ovale et la fenêtre ronde. Pas de pus. Recherche du conduit au-

ditif interne. Pas d'écoulement de liquide céphalo-rachidien.

Thérapeutique: Neuf grammes de Dagénan: 3 gr. en injections intra-musculaires; 6 gr. en petits lavements.

L'absorption par la bouche est impossible, la malade vomit.

Le 12 janvier 1941. — Le L. C. R. présente de l'albumine à 0,043 %.

La température est tombée à 37°8, céphalée moindre. La rachialgie persiste.

Administration de 12 grammes de Dagénan:

6 grammes en injections intra-musculaires,

6 grammes en lavements.

Dosage des sulfamides:

a) dans le L. C. R. — 5 milligr. 25 %.

b) dans le sang. — 6 milligr. pour 100 cm³ de sang total.

Le 13 janvier 1941. — Dosage des sulfamides du sérum: 9 milligr. pour 100 cm³ de sérum.

Le 21 janvier 1941. — dans les urines: 180 milligr. pour 100 cm³ d'urine.

Aux dates suivantes, les examens du L. C. R. ont été les suivants:

Le 10 janvier 1941. — Cellule de Nageotte. — 736

éléments par mm^3 . Après coloration: 95 % polynucléaires bien conservés; 5 % mononucléaires.

Rares germes = diplocoques à Gram positif, paraissant en flammèches, faisant penser à des pneumocoques.

Le 12 janvier 1941. — Liquide louche.

Ensemencement sur bouillon et gélose-ascite, longues chaînettes de cocci gram + (streptocoques).

Le 14 janvier 1941. — Liquide clair.

15 éléments, 2 par mm^3 , après coloration = polynucléaires. Pas de germes visibles sur frottis. Culture négative.

Hémoculture.

Le 11 janvier 1941. — Streptocoques (13 janvier 1941).

Le 14 janvier 1941. — Première numération globulaire:

globules rouges: 3.500.000.

globules blancs: 9.800.

Hémoglobine: 74.

Valeur globulaire: 1,05.

2) Polynucléaires:

neutrophiles: 73	} 74 %	lymphocytes: 10	} 26 %.
éosinophiles 0		nono moyens: 15	
basophiles: 1		grands mono: 1	

Une autre observation inédite nous montre l'insuffisance des petites doses administrées au début de l'infection, et d'autre part que l'introduction intra-rachidienne de ce médicament n'est pas sans danger, pouvant même, parfois, provoquer des accidents redoutables.

OBSERVATION INEDITE
PRISE PAR LE DOCTEUR GEMAIN
DE BAYONNE

Monsieur D... Jean, 30 ans. Antécédents d'otite droite dans le jeune âge, récidivant parfois l'hiver. Etat général: bon. Le 6 novembre 1941, à l'occasion d'une grippe, fait une otite droite aiguë avec réaction mastoïdienne: température 39°5 pendant 24 heures. Paracentèse le 8 novembre. La température baisse à 38° remonte à 39°8 le 10 décembre. (Dagénan 5 grammes depuis le 6 novembre: quelques signes d'intolérance).

Devant la réaction mastoïdienne : intervention : évidemment petro-mastoïdien le 12 novembre: issue de quelques gouttes de pus et d'un coagulum jaunâtre. La température tombe le lendemain à 37°8, persiste

à 37°8, 38° pendant cinq jours. Mais le 18 novembre, nouvelle forme à 39°8, strabisme, nystagmus, rachialgie, Kernig. Ponction lombaire: liquide trouble (très légèrement). L'état général un peu diminué depuis l'intervention est mauvais. On décide de faire une sulfamide intra-rachidienne. Après évacuation de L. C. R. on fait une injection de 10 cm³ de sulfamide. Quelques instants après, sous nos yeux, se développe un état comparable à un état de schock. Malgré le traitement classique. *Exitus* en deux heures, le 19 novembre 1941.

Il s'agit donc d'une vieille otorrhée réchauffée qui provoque une méningite malgré paracentèse et évidemment large. Mais le traitement chimio-chirurgical n'amène qu'une défervescence passagère. L'injection intra-rachidienne de sulfamide a causé un état de schock qui a enlevé le malade plus rapidement que le pronostic ne pouvait le laisser prévoir.

CONCLUSIONS

1°) La chimiothérapie actuelle qui utilise les composés sulfamidés réalise les conditions thérapeutiques optima dans la lutte anti-infectieuse.

2°) La sulfamidothérapie a complètement transformé le pronostic des méningites otiques, permettant d'obtenir des guérisons inconnues jusqu'à ce jour.

3°) Pour obtenir le maximum de succès, la sulfamidothérapie doit être administrée en doses massives et aussi rapidement que possible. L'efficacité est en rapport avec la massivité de la dose et la rapidité de son administration.

4°) Administrées au début de l'infection méningée à faibles doses, les sulfamides peuvent déterminer une chimio-résistance microbienne ultérieure insurmontable.

5°) La toxicité du médicament, étant donné la gravité des méningites otiques, passe au second plan.

6°) Le traitement à doses massives et prolongées des sulfamides nécessite un contrôle suivi du sang, de

manière à déceler les effets toxiques éventuels. Ceux-ci pourront être combattus suivant les nécessités par des transfusions répétées.

7°) Le traitement à doses massives ne doit pas être interrompu brusquement, mais progressivement, en contrôlant l'état du liquide céphalo-rachidien.

8°) C'est la voie buccale qui est à employer, seule ou associée; la voie rachidienne est à proscrire.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
TANON

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

- APPELBAUM (E.). — Chimiothérapie de la méningite secondaire aux infections de l'oreille et des sinus. (*Laryngoscope*, 1939, t. 49, pp. 30-45).
- BOKUEITON. — Guérison d'une méningite otogène. (168^e séance de la *Société d'oto-rhino-laryng. de Kyushu*, à Fukuoka, 21 nov. 1937).
- CAUSSADE, NEUMANN, THOMAS et KYRIACOPOULOS. — Méningite suppurée à pneumocoques guérie par la sulfamidothérapie. (*Rev. Méd. Nancy*, 15 février 1939, n° 4, pp. 155-159).
- CSILLAG (A.). — Cas de méningite otogène et guérie. (*Soc. des Oto-rhino-laryng. hongrois*, séance 6-8 juin 1940).
- DAVID (P.-G.). — Accidents neurologiques survenus au cours du traitement des méningites aiguës par l'injection intra-rachidienne de l' α (para-amino-benzène-sulfamido-pyridine) (693). (*Thèse*, Paris 1940, n° 401, 32 pp.).
- DECOURT (J.) et MARTIN (R.). — Méningites à méningocoques. Guérison de la méningite par une faible dose de sulfamide. Nécessité de plus fortes doses de sulfamides pour guérir la septicémie. (*Presse Méd.*, 1^{er} mars 1939).

- DEVERNOIX (R.). — Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes et de quelques autres complications des otites et des sinusites par le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F). (*Thèse* Paris 1938, n° 676, 149 pp.).
- DOTERA TOSHIMATA. — Deux cas de méningite otogène purulente. (*Otologia*, 1940, t. 1, f. 4, p. 18).
- DUMAS (M.). — Du traitement moderne des méningites aiguës (sulfamidothérapie). (*Thèse* Paris 1939, n° 5, 39 pp.).
- GERLINGS (P.-G.) et KROEGER-WIBAUT (C.-M.). — Un cas de méningite à pneumocoques après otite moyenne aiguë, guérie par l'opération de Ramadier, le Dagénan et le sérum antipneumococcique spécifique. (*Nederl. Tijdschr. Geneesk*, 1940, pp. 1499-1500).
- GRENET et MILHIT. — Sur la vitesse de concentration du liquide céphalo-rachidien en sulfamide. (*Bull Soc. Méd. Hôp Paris*, 13 mars 1940).
- GUIHARD (H.). — Les méningites à pseudo-méningocoques et leur traitement. (*Thèse* Paris 1940, n° 59, 51 pp.).
- HUBERT (L.-C.). — Traitement des méningites post-otitiques à streptocoques et à pneumococcus mucosus par le 1162 F. (*Presse Méd.*, 14 mai 1938).
- HUBERT (L.-C.), LEFRANE et PERTUS. — Un cas de méningite post-otitique à pneumocoques améliorée mais non guérie par le traitement sulfamide. (*R. de Laryngol.*, 1939, t. 60, pp. 273-276).

HUBERT (L.-C.) et PERTUS. — Un cas de méningite post-otitique à pneumocoques amélioré mais non guéri par le traitement sulfamide. (*Rev. de Laryng.*, 1939, t. 60, pp. 80-82).

LAMBERT (R.). — Les méningites à méningocoques. Essai sur la sulfamidothérapie à propos d'une observation chez un nourrisson. (*Thèse Paris 1940*, n° 92, 28 pp.).

MAGNUSSEN (F.-U.). — Cas guéri de méningite otogène par traitement intra-rachidien de streptomide. (*Ugeskr. f. Laeger*, 1939, pp. 1258-1259).

MARGUET (M.). — Du traitement de la méningite otogène à pneumocoques chez l'adulte. (*Thèse Paris*, 1939, n° 1236, 52 pp.).

MOULONGUET et LEMAITRE (Y.). — Méningite otogène traitée par l'opération de Westengenhof-Ody et par injection de sulfamide. (*Ann. Oto-Laryngol.*, nov. 1938, n° 11, p. 1103-1104).

MOULONGUET (A.) et LEMOYNE (J.). — Un cas de méningite purulente à pneumocoques traité et guéri par le sulfamido-pyridine ou 693. (*Ann. Oto-Laryng.*, mai 1939, n° 5, pp. 497-499).

MOULONGUET, PIQUET et DELOBEL. — Traitement des méningites otogènes. (*Rapport au Congrès franc. d'Oto-Rhino-Laryng.* 1935).

PRINGLE (B.), DOCKERY (G.-C.), MITCHELLS (R.-H.). — Agranulocytose après traitement au 693. (*Brit. med. Jour.*, 10 fév. 1940, p. 212).

REZENDE (M.-O.) et REZENDE (B.). — Traitement des méningites otogènes. Compte rendu de trois cas de

- méningite à streptocoques. Deux guérisons et une mort. (*Rev. brasil Ot.*, 1939, t. 7, pp. 65-80).
- RUIS (M.). — Deux cas de méningite otogène. Guérison d'une méningite otogène à streptocoques. Considérations thérapeutiques. (*An. Otol. Uruguay*, 1939, t. 9, pp. 157-163).
- SAX (R.). — Du traitement des méningites aiguës purulentes par les sulfamides. (*Thèse Paris* 1939, n° 1183, 47 pp.).
- STEINBACH (M.). — Contribution au traitement de la méningite d'origine otitique par le sérum antistreptococcique et par l'aminobenzènesulfamide. (*Polska Gaz. Lek.*, 1938, pp. 1050-1052).
- SVENSON (L.-S.). — De l'action du sulfamide sur la méningite otogène à streptocoques. (*Nord Méd.* 1939, pp. 700-701).
- TETREAU (H.). — Principes généraux du traitement de la méningite à méningocoques par le para-aminophényl-sulfamide (1162 F). (*Thèse Paris* 1940, 115 pp.).
- TIXIER (L.). — Traitement des méningites aiguës. (*Arch. d. Méd. d. Enfants*, oct. 1938, n° 10).
- TIXIER, ECK et GROSSIARD. — Méningite cérébro-spinale à pneumocoques, guérie par le sulfamide (voie buccale). (*Soc. Péd.*, 15 mars 1938).
- WHITE (L.-L.). — Méningite otitique traitée avec succès par le sulfamide. (*Arch. Otolaryngol.*, 1939 t. 29, pp. 159-160).

